

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-363075

(P2002-363075A)

(43) 公開日 平成14年12月18日 (2002.12.18)

(51) Int.Cl.
A 61 K 31/216
A 61 P 9/12

識別記号

F I
A 61 K 31/216
A 61 P 9/12

テ-マコト[®] (参考)
4 C 2 0 6

審査請求 未請求 請求項の数 1 O.L. (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2001-169261 (P2001-169261)

(22) 出願日 平成13年6月5日 (2001.6.5)

(71) 出願人 000000918

花王株式会社

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

(72) 発明者 鈴木 淳

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内

(72) 発明者 落合 龍史

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内

(74) 代理人 100068700

弁理士 有賀 三幸 (外6名)

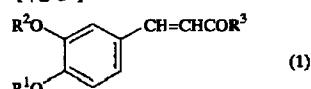
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高血圧症予防・治療剤

(57) 【要約】

【解決手段】 次の一般式(1)又は(2)

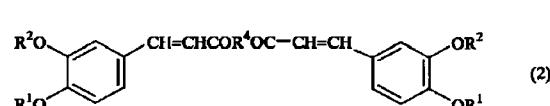
【化1】



統的に血圧の上昇が抑制されるとともに、高血圧症が改善され、フェルラ酸の特有の苦味等の呈味も改善され飲食品として有用である。

式中、R¹及びR²は同一又は異なって、各々水素原
子、アルキル基、アルケニル基、環状アルキル基、環状
アルケニル基、アルコキシアルキル基、アリール基、ア
ルキルアリール基、アラルキル基又はアシル基を、R³
は水酸基、エステル結合残基又はアミド結合残基を、R⁴
はエステル結合残基又はアミド結合残基を示す。)又
はそれらの薬学的に許容される塩(但し、フェルラ酸を
除く)からなる高血圧症予防・治療剤。

【効果】 本発明の高血圧症予防・治療剤を服用するこ
とにより、血中にフェルラ酸が長期に渡って存在し、持

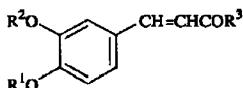


1

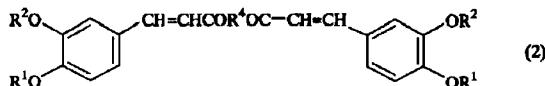
【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)又は(2)

【化1】



(1)



(2)

(式中、R¹及びR²は同一又は異なって、各々水素原子、アルキル基、アルケニル基、環状アルキル基、環状アルケニル基、アルコキシアルキル基、アリール基、アルキルアリール基、アラルキル基又はアシル基を、R³は水酸基、エステル結合残基又はアミド結合残基を、R⁴はエステル結合残基又はアミド結合残基を示す。)又はそれらの薬学的に許容される塩(但し、フェルラ酸を除く)からなる高血圧症予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、高血圧症予防・治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】狭心症、心筋梗塞、心不全などの心疾患あるいは脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血などの脳血管疾患は、高血圧と非常に深い関係があり、日本人の死因のそれぞれ第二位と第三位を占める。また、厚生省国民生活基礎調査(平成10年度)によれば、高血圧症で通院する患者数は我が国で1000人あたり64人であり、病因の第一位を占めている。高血圧の対策としては、利尿薬、交感神経抑制薬、血管拡張薬、アンジオテンシン交換酵素阻害薬等の血圧降下医薬品が挙げられ、これらは主として重症高血圧患者に適用される。それに対して、食事療法、運動療法、飲酒・喫煙の制限等の生活習慣改善を目的とした一般療法は、軽症者から重症者までの高血圧者に広く適用されることから、一般療法の重要性が認識されている。なかでも食習慣の改善は重要であるといわれ、伝承として血圧降下作用を有すると言われる食品は数多く存在する。また従来から食品由来の血圧降下素材の探索が盛んに行われ、血圧降下作用を有する有効成分の分離・同定が数多くなされている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、現状において高血圧症対策の目的で使用される医薬品は、有効性に関しては満足できるものが多い反面、少なからず存在する頻脈・徐脈等の副作用のため患者にかかる負担が大きい。また、血圧降下作用を有するといわれる食品あるいはその有効成分に関しても、その有効性には必ずしも満足できるものではなく、また血圧降下効果が発現されるまでに長期間を要するものが多い。近年、フェルラ酸は

2

副作用が少なく、かつ、高血圧改善効果が高いことが見出されている(特願2000-107957)。しかしながら、生体での代謝を速度が速く、降圧効果の持続性が低いという問題を有していた。本発明の目的は、降圧効果の持続性が高く、かつ、1日の投与回数を低減でき、かつ、安全性に優れ、日常的な摂取にも負担にならず、且つより高い血圧降下作用を有する高血圧症予防・治療剤を提供することにある。

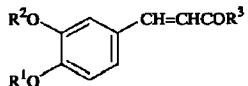
【0004】

10 【課題を解決するための手段】本発明者は、血圧降下作用を有するフェルラ酸は、生体内での代謝が速く、投与後、約2時間で血中濃度が最大となり、約4時間後には、代謝され排出されてしまうが、特定のフェルラ酸骨格を有する化合物を投与すると、官能基変換による代謝の影響で、血中にフェルラ酸が長時間に渡って存在するために、降圧効果が持続することを見出した。また、該フェルラ酸骨格を有する化合物は、フェルラ酸自身の特有の苦味等の呈味が改善され、大量に投与できることを見出した。

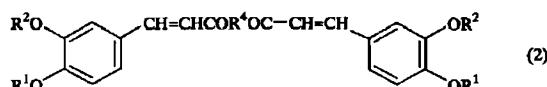
20 【0005】本発明は、次の一般式(1)又は(2)

【0006】

【化2】



(1)



(2)

30 【0007】(式中、R¹及びR²は同一又は異なって、各々水素原子、アルキル基、アルケニル基、環状アルキル基、環状アルケニル基、アルコキシアルキル基、アリール基、アルキルアリール基、アラルキル基又はアシル基を、R³は水酸基、エステル結合残基又はアミド結合残基を、R⁴はエステル結合残基又はアミド結合残基を示す。)又はそれらの薬学的に許容される塩(但し、フェルラ酸を除く)からなる高血圧症予防・治療剤を提供するものである。

【0008】

40 【発明の実施の形態】本発明で用いる一般式(1)又は(2)で表わされる化合物は、これを含有する天然物、特に植物から抽出することも、化学合成により工業的に製造することもできる。該植物としては、例えば、コーヒー、リンゴ、ブドウ、タマネギ、ダイコン、レモン、センキュウ、トウキ、マツ、オウレン、ウコン、アギ、カンショ、ヒマワリの葉、ヒマワリの種子、モロヘイヤ、トウモロコシ、大麦、小麦、コメ等が好ましく、特にコメが好ましい。ここで、コメとは、イネ科イネ(Oryza sativa LINNE)の種実等の生又は乾燥物を意味する。

【0009】また、一般式(1)又は(2)で表わされる化合物には、天然物、特に植物中に本来含有されているものの抽出又は分画の際に化学的処理によって変換したもの、及びその化学的修飾を行ったものも含まれる。例えば、コメの糠より得られた米糠油を、含水エタノール及びヘキサンで分配した後、含水エタノール画分に得られる。

【0010】一般式(1)又は(2)で表わされる化合物の骨格であるフェルラ酸は、上記工程より得られたフェルラ酸エステルを加圧下熱時硫酸で加水分解し、精製して得るか、又は細菌(*Pseudomonas*)を、フトモモ科チョウジノキ(*Syzygium aromaticum* MERRILL et PERRY)のつぼみ及び葉より水蒸気蒸留で得られた丁子油、又は丁子油から精製して得られたオイゲノールを含む培養液で培養し、その培養液を、分離、精製して得ることができる。また、化学合成によってフェルラ酸を調製する場合は、例えば、バニリンとマロン酸との縮合反応による方法を挙げることができる(*Journal of American Chemical Society*, 74, 5346, 1952)。なお、フェルラ酸等には立体異性体が存在するがいずれの異性体も使用することができ、また異性体の混合物であってもよい。これらの場合で得られたフェルラ酸を出発原料として、R¹及びR²は、同一又は異なって、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、環状アルキル基、環状アルケニル基、アルコキシアルキル基、アリール基、アルキルアリール基、アラルキル又はアシル基、R³が、水酸基エステル結合残基又はアミド結合残基、R⁴がエステル結合残基又はアミド結合残基からなる誘導体に変換することができる。

【0011】一般式(1)、(2)のアルキル、アルケニル、環状アルキル、環状アルケニル、アルコキシアルキル、アリール、アルキルアリール、アラルキル基を形成するアルコールとしては、炭素数1~40のものがよく、直鎖又は分岐鎖のアルキル又はアルケニルアルコール、アリールアルコール、モノテルペンアルコール、セスキテルペンアルコール、ジテルペンアルコール、トリテルペンアルコール、ステロール、トリメチルステロール等の残基が挙げられる。具体的には、メタノール、エタノール、グリセロール、オレイルアルコール、2-エチル-ヘキシルアルコール、アリルアルコール、セチルアルコール、メンチルアルコール、フェノール、ベンジルアルコール、コレステロール、シクロアルテノール、24-メチレンシクロアルテノール、カンペステロール、 β -シットステロール、シクロアルタノール、シクロブレノール、 α -シットステロール、スチグマステロール、スチグマスタノール、 α -シットスタノール、 β -シットスタノール、カンペスタノール等の残基が挙げられる。R¹及びR²として、降圧効果を持続する効果の観点から、代謝時間を指標とした場合、好ましいものとしては、メチル基、エチル基等が挙げられ、特に好ましくは

メチル基が挙げられる。

【0012】また、R¹及びR²のアシル基を形成するカルボン酸残基としては、炭素数1~40のカルボン酸残基、例えば、直鎖又は分岐鎖のアルキル又はアルケニルカルボン酸、アリールカルボン酸、モノテルペンカルボン酸、セスキテルペンカルボン酸、ジテルペンカルボン酸、トリテルペンカルボン酸、ステロールカルボン酸等の残基が挙げられる。具体的には、ギ酸、酢酸、乳酸、クエン酸、グルコン酸、フル酸、 α -ケトグルタル酸、コハク酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸、ビルピン酸、マロン酸、酪酸、カブロン酸、カブリル酸、カブリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、バルミチン酸、ステアリン酸、アラキシン酸、ベヘン酸、吉草酸、エナント酸、ペラルゴン酸、マルガリン酸、ミリストレイン酸、バルミトレイン酸、ペトロセリン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸、エレオステアリン酸、ガトレン酸、アラキドン酸、エルカ酸、グルクロン酸、メバロン酸等の残基が挙げられる。

【0013】R¹及びR²としては、ギ酸、酢酸等の残基が好ましく、特に、化合物の安定性の観点から、酢酸残基(アセチル基)が好ましい。

【0014】また、R¹、R²基のエーテル結合あるいはエステル結合した残基としては、水溶性のアミノ酸由來の残基を挙げることができる。具体的には、エーテル結合できるアミノ酸としては、セリン、トレオニン、チロシン等が挙げられる。エステル結合できるアミノ酸としては、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、システイン、シスチン、メチオニン、トリプトファン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジンが挙げられる。これらの場合、降圧効果を持続する効果の観点から、代謝時間を指標とした場合、好ましいものとしては、グリシン、チロシンなどが挙げられ、特に好ましくはグリシンが挙げられる。

【0015】R³基は、水酸基の他、フェルラ酸骨格のカルボキシル基にエステル結合又はアミド結合した残基である。エステル結合した残基としては、炭素数1~40の直鎖又は分岐鎖の1価又は多価アルコール由來の残基が挙げられる。アルコールとしては、アルキル又はアルケニルアルコール、アリールアルコール、モノテルペンアルコール、セスキテルペンアルコール、ジテルペンアルコール、トリテルペンアルコールが挙げられる。具体的には、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノール、ノナノール、デカノール、ウンデカノール、ドデカノール、トリデカノール、テトラデカノール、ペンタデカノール、ヘキサデカノール、ヘプタデカノール、オクタデカノール、ノナデカノール、エイコサノール、ヘンエイコサノール、ドコサノール、トリコ

50

サノール、テトラコサノール、オレイルアルコール、2-エチル-ヘキシルアルコール、アリルアルコール、セチルアルコール、メンチルアルコール、フェノール、ベンジルアルコール、ジアシルグリセロール等の1価アルコール、グリセロール、モノアシルグリセロール、ホスファチジルグリセロール等の多価アルコールが挙げられる。

【0016】また、エステル結合した残基として、水酸基を有するカルボン酸由来の残基も挙げられる。水酸基を有するカルボン酸としては、クエン酸、イソクエン酸、リンゴ酸、グリコール酸、クマル酸、フェルラ酸、イソフェルラ酸、バニリン酸、ホモバニリン酸等の水酸基を1個有するカルボン酸、グルコン酸、酒石酸、キナ酸、シキミ酸、カフェ酸、没食子酸、バニリルマンデル酸、グルクロロン酸、メバロン酸等の水酸基を2つ以上有するカルボン酸が挙げられる。この場合、降圧降下を持続する効果の観点から、代謝時間を指標とした場合、好ましいものとしては、キナ酸、シキミ酸、桂皮酸、クマル酸、クエン酸、カフェ酸、フェルラ酸、ジメトキシ桂皮酸、没食子酸、グルクロロン酸が挙げられ、特に好ましくは、キナ酸が挙げられる。

【0017】更に糖アルコール又は糖由来の残基も挙げられる。糖アルコールとしては、天然物、特に植物中に本来含有されているもの、抽出及び／又は分画の際の化学的処理によって変換したもの、及び化学的修飾を行ったものなどが含まれる。具体的には、单糖類、オリゴ糖類、多糖類等のカルボニル基を還元し、アルコールに変えたものが用いられ、单糖アルコールの具体例としてブドウ糖を酵母で発酵分解して選られる4炭糖の糖アルコールであるエリスリトールや、5炭糖のキシリトール、6炭糖のソルビトール、マンニトール等が、オリゴ糖類の具体例として2糖アルコールのバラチニット（還元バラチノース）、マルチトール（還元麦芽糖）、ラクチトール、分岐オリゴ糖アルコール等が、多糖アルコールの具体例として、還元水飴として利用されている還元デキストリン等が挙げられる。R³残基として、降圧効果を持続する効果の観点から、代謝時間を指標とした場合、好ましいものとしては、エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトールなどが挙げられ、特に好ましくは、エリスリトールが挙げられる。糖類としては、アラビノース、ガラクトース、グルコース、フラクトース、マンノース、リボース、マルトース、セロビオース、シュークロース、ラクトース、及びこれらの重合体などが挙げられる。特に好ましくはアラビノース、ガラクトース、及びこれらの重合体が挙げられる。

【0018】アミド結合した残基としては、水溶性のアミノ酸由来の残基を挙げることができる。具体的には、アミノ酸としては、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、システィン、シスチン、メチオニ

ン、トリプトファン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジンが挙げられる。この場合、降圧効果を持続する効果の観点から、代謝時間を指標とした場合、好ましいものとしては、グリシン、チロシンなどが挙げられ、特に好ましくは、グリシンが挙げられる。

【0019】R¹基としては、代謝時間を指標とした場合、エタノール、ドコサノール、テトラコサノール、キナ酸、クエン酸、グルクロロン酸、アラビノース、没食子酸、グリシン等の残基が好ましい。

【0020】R¹基は、エステル結合残基又はアミド結合残基であるがこのうち、エステル結合残基が好ましく、グリセロール、モノアシルグリセロール、ホスファチジルグリセロール等の多価アルコール、グルコン酸、酒石酸、キナ酸、シキミ酸、カフェ酸、没食子酸、バニリルマンデル酸、グルクロロン酸、メバロン酸等の水酸基を2つ以上有するカルボン酸、糖アルコール又は糖由来の残基が挙げられる。ここで、R¹基が糖アルコール又は糖由来の残基である場合は、R³基と同様な糖アルコール、糖が使用される。

【0021】R¹基としては、代謝時間を指標とした場合、好ましくは、アラビノース、没食子酸、キナ酸、グルクロロン酸等の残基が挙げられる。

【0022】一般式（1）又は（2）で表わされる化合物は、天然物から抽出して得ることもできる。この場合、エステル化合物、アミド化合物及びエーテル化合物の混合物を使用することができる。例えば、コーヒー生豆、南天の葉、リンゴ未熟果などのクロロゲン酸を多く含む植物体から抽出したものでもよく、例えば、アカネ科コーヒー（*Coffea arabica LINNE*）の種子より、温時アスコルビン酸又はクエン酸性水溶液で抽出して得られる生コーヒー豆の抽出物をこれらに置き換えて利用することができる。クロロゲン酸類としては、3-カフェオイルキナ酸（ネオクロロゲン酸）、4-カフェオイルキナ酸（クリプトクロロゲン酸）、5-カフェオイルキナ酸、3, 4-ジカフェオイルキナ酸、3, 5-ジカフェオイルキナ酸、4, 5-ジカフェオイルキナ酸、3-フェルロイルキナ酸、4-フェルロイルキナ酸、5-フェルロイルキナ酸、3-フェルロイル-4-カフェオイルキナ酸などが挙げられる。また、他の植物体からの抽出物として、カフェ酸ジメチルエーテル、2-O-カフェオイル-アルブチン、カフェオイル-カレリヤニン、3-O-カフェオイル-シキミ酸、カフェ酸ドコサノール（C22）エステル、カフェ酸エイコサノール（C20）エステル、カフェ酸ヘネイコサノール（C21）エステル、カフェ酸トリコサノール（C23）エステル、カフェ酸テトラコサノール（C24）エステル、カフェ酸ペニタコサノール（C25）エステル、カフェ酸ヘキサコサノール（C26）エステル、フェルラ酸ドコサノールエステル、フェルラ酸エイコサノールエステル、フ

30

3-フェルロイルキナ酸、4-フェルロイルキナ酸、5-フェルロイルキナ酸、3-フェルロイル-4-カフェオイルキナ酸などが挙げられる。また、他の植物体からの抽出物として、カフェ酸ジメチルエーテル、2-O-カフェオイル-アルブチン、カフェオイル-カレリヤニン、3-O-カフェオイル-シキミ酸、カフェ酸ドコサノール（C22）エステル、カフェ酸エイコサノール（C20）エステル、カフェ酸ヘネイコサノール（C21）エステル、カフェ酸トリコサノール（C23）エステル、カフェ酸テトラコサノール（C24）エステル、カフェ酸ペニタコサノール（C25）エステル、カフェ酸ヘキサコサノール（C26）エステル、フェルラ酸ドコサノ

40

4-フェルロイルキナ酸、3-フェルロイル-4-カフェオイルキナ酸などが挙げられる。また、他の植物体からの抽出物として、カフェ酸ジメチルエーテル、2-O-カフェオイル-アルブチン、カフェオイル-カレリヤニン、3-O-カフェオイル-シキミ酸、カフェ酸ドコサノール（C22）エステル、カフェ酸エイコサノール（C20）エステル、カフェ酸ヘネイコサノール（C21）エステル、カフェ酸トリコサノール（C23）エステル、カフェ酸テトラコサノール（C24）エステル、カフェ酸ペニタコサノール（C25）エステル、カフェ酸ヘキサコサノール（C26）エステル、フェルラ酸ドコサノ

50

フェルラ酸ヘネイコサノールエステル、フェルラ酸トリコサノールエステル、フェルラ酸テトラコサノールエステル、フェルラ酸ペントカサノールエステル、フェルラ酸ヘキサコサノールエステル、エイコシルーフェルラ酸エステル、フキノール酸、エキナコシド (Echinacoside)、1, 3-ジカフェオイルキナ酸、シコリック酸 (Cichoric acid)、コニフェリルアルコール、クルクミン、リグナン類、リグニンなどが挙げられる。降圧効果を持続する効果の観点から、代謝時間を指標とした場合、好ましいものとしては、3-カフェオイルキナ酸 (ネオクロロゲン酸)、4-カフェオイルキナ酸 (クリプトクロロゲン酸)、5-カフェオイルキナ酸、3, 4-ジカフェオイルキナ酸、3, 5-ジカフェオイルキナ酸、4, 5-ジカフェオイルキナ酸、3-フェルロイルキナ酸、4-フェルロイルキナ酸、5-フェルロイルキナ酸、3-フェルロイル-4-カフェオイルキナ酸、1, 3-ジカフェオイルキナ酸、クルクミンなどが挙げられ、特に好ましくは、5-カフェオイルキナ酸が挙げられる。

【0023】一般式 (1) 又は (2) で表わされる化合物としては、R¹、R²としては、メチル基、アセチル基及びグリシン残基が好ましい。R³としては、エタノール、ドコサノール、テトラコサール、キナ酸、クエン酸、アラビノース、没食子酸、グリシン、グルクロン酸の残基が好ましい。また、R⁴としては、アラビノース、没食子酸、キナ酸、グルクロン酸の残基が好ましい。具体的には、カフェオイルグルクロニド、カフェオイルグリシン、フェルロイルグリシン、フェルロイルアラビノース、3-フェルロイル-4-カフェオイルアラビノース、3-カフェオイルキナ酸、4-カフェオイルキナ酸、5-カフェオイルキナ酸が挙げられる。

【0024】一般式 (1) 又は (2) で表わされる化合物は、薬学的に許容される塩の形とすることにより水溶性を向上させ、生理学的有効性を増大させることができる。フェルラ酸の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に限定されない。このような塩の塩形成用の塩基物質としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物；水酸化アンモニウム等の無機塩基、アルギニン、リジン、ヒスチジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸；モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等の有機塩基が用いられるが、特にアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物が好ましい。本発明の高血圧症予防・治療剤は、これらの塩を調製してから、その他の成分からなる組成物中に添加したものでもよいし、フェルラ酸と塩形成成分を別々に該組成物中に添加して、この中で塩を形成せしめたものでもよい。

【0025】一般式 (1) 又は (2) で表わされる化合

物は2種以上を併用してもよい。本発明の高血圧症予防・治療剤はフェルラ酸に換算して、成人 (体重60kg) 1日あたり0.01~50g、好ましくは、0.03~20g、更に好ましくは0.05~10g摂取するのがよい。なお、植物の抽出物を用いる場合は、乾燥重量に換算した量を摂取することができる。

【0026】本発明の高血圧症予防・治療剤は、上記有効成分に薬学的に許容される担体を添加して、経口用又は非経口用の組成物と/or することができ、経口用が好ましい。経口用組成物としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、散剤、カプセル剤 (硬カプセル剤及び軟カプセル剤を含む)、トローチ剤、チュアブル剤、液剤 (ドリンク剤) 等が挙げられる。

【0027】本発明の高血圧症予防・治療剤は、安全性に優れ、正常血圧者が日常、飲食しても何ら問題なく、ジュース、コーヒー等の飲料、スープ等の液状食品、牛乳、カレー等の乳状又はペースト状食品、ゼリー、グミ等の半固形状食品、ガム、豆腐、サブリメント等の固形状食品、あるいは粉末状食品、マーガリン、マヨネーズ、ドレッシング等の油脂含有食品等の飲食品として用いてもよい。これら飲食品への配合量は、一食当たり0.001~50重量%、好ましくは0.01~25重量%、更に0.1~10重量%であるのがより好ましい。フェルラ酸の確認は、電気化学検出器付きの高速液体クロマトグラフィーにより行われる。

【0028】
【実施例】実施例1 血圧降下成分の同定
(1) 使用動物
15歳の雄性自然発症高血圧ラット (SHR) に、麻酔下で、頸動脈に市販のラット用非観式血圧測定装置 (ソフトロン社製) を用いて血圧測定し、心電図を装着した。また、大腿静脈に、カテーテルを入れ、サンプルを注入し、血圧の時間変化を測定した。ラットを血圧測定操作に十分慣れさせたのち、評価試験を開始した。ラットはすべて温度25±1°C、湿度55±10%RH、照明時間12時間 (午前7時~午後7時) の条件下 (ラット区域内飼育室) で飼育した。

【0029】(2) 投与方法及び投与量
対照区では、生理食塩液を用いた。試験区1では、5μmol/kgのカフェ酸を生理食塩液に溶解したものを用いた。試験区2では、5μmol/kgのキナ酸を生理食塩液に溶解したものを用いた。試験区3では、5μmol/kgのフェルラ酸を生理食塩液に溶解したものを用いた。

【0030】(3) 試験方法
カテーテルにて、サンプルを静注し、サンプル静注過程の頸動脈の収縮期血圧の時間変化を測定した。

【0031】図1に示すように、カフェ酸、キナ酸では、静注により、血圧の変動は認められなかったが、フェルラ酸においては、血圧の低下が認められた。このことから、クロロゲン酸等の効果は、体内代謝により、血

中で、フェルラ酸に変化することにより、効果を発現していることが示された。

【0032】実施例2 降圧降下の測定

(1) 使用動物

15歳の雄性自然発症高血圧ラット(SHR)を、予備的に7日間連続で市販のラット用非観式血圧測定装置(ソフトロン社製)を用いて血圧測定することにより、ラットを血圧測定操作に十分慣れさせたのち、評価試験を開始した。ラットはすべて温度25±1°C、湿度55±10%、照明時間12時間(午前7時~午後7時)の条件下(ラット区域内飼育室)で飼育した。

【0033】(2) 投与方法及び投与量

対照区では、生理食塩液を用いた。試験区1(比較例)では、フェルラ酸を50mg/kgを生理食塩液に溶解したものを用いた。試験区2、3、4では、クロロゲン酸を*

	時間	0	0.5	1	2	3	4	6	9	12	24
コントロール	平均	0	-0.5	-0.3	-2.1		0.2	-0.5			
	S.E	0	2.4	1.1	1.9		1.4	1.5			
試験区1	平均	0	-9.5	-10.3	-6.8		-7.9	-3.2			
	S.E	0	1.5	1.1	1.4		1	1.7			
コントロール	平均	0				-0.2		-1.3	-2.4	-2.2	-1.4
	S.E	0				1.5		1	1	1.1	1.8
試験区2	平均	0				-4		-6.7	-7.3	-6.8	-2.9
	S.E	0				1.7		1.8	3.9	2.3	2.8
試験区3	平均	0				-7.1		-10	-13.1	-11.8	-2.2
	S.E	0				1.2		1.7	2.6	1.9	2.4
試験区4	平均	0				-7		-15.3	-15.7	-12.8	-2.9
	S.E	0				1.8		1.8	2.2	1.3	2.3
コントロール	平均	0			-0.5	-2.2		-4.2			
	S.E	0			0	0		0			
試験区5	平均	0		-15.2	-12.8		-13.8				
	S.E	0		0	0		0				

【0038】本発明の試験区2~5は、いずれも試験区1(比較)に比べて持続的な血圧降下作用を示した。

【0039】実施例3 血中のフェルラ酸濃度の測定

(1) 使用動物

15歳の雄性自然発症高血圧ラット(SHR)を、実施例2と同様に予備的に飼育した。

(2) 投与方法及び投与量

SHRにクロロゲン酸200mg/kg単回投与した。

(3) 試験方法

一夜絶食したSHRを1群5匹で使用した。静脈投与前、投与30分後~24時間における血中のクロロゲン酸、カフェ酸及びフェルラ酸の濃度を液体クロマトグラフ法により、測定した。

【0040】表2に、投与前に対する投与30分後~24時間における血中のクロロゲン酸、カフェ酸及びフェルラ酸の濃度を示す。

【0041】

【表2】

時間	0	3	6	9	12	24
クロロゲン酸	0	0	0	0	0	0
カフェ酸	0	0.07	0.179	0.166	0.05	0
フェルラ酸	0	0.074	0.154	0.174	0.145	0

【0042】クロロゲン酸は血液中では、観測されず、

* 50mg/kg、100mg/kg、200mg/kgを生理食塩液に溶解したものを用いた。試験区5では、50mg/kgのオリザノールを生理食塩液に乳化したものを用いた。各試験区のコントロールとしては、生理水を用いた。

【0034】(3) 試験方法

一夜絶食したSHRを1群5匹で使用した。静脈投与前、投与30分後~24時間における尾動脈の収縮期血圧を測定した。

【0035】(4) 統計学的処理方法

10 得られた試験成績は収縮期血圧の変化率の平均値(%)及び標準誤差(S.E)で表した。

【0036】表1に、投与前に対する投与30分~24時間後における収縮期血圧降下率を示す。

【0037】

【表1】

【0038】本発明の試験区2~5は、いずれも試験区1(比較)に比べて持続的な血圧降下作用を示した。

【0039】実施例4 血中のフェルラ酸濃度の測定

(1) 被験者、投与方法及び投与量

30 健康人5人に生コーヒー豆抽出物配合飲料(クロロゲン酸群:クロロゲン酸量280mg/day)を、6週間連用後、朝食を抜き、最終飲用24時間後に、採血した。また、該生コーヒー豆抽出物配合飲料を連用しない(placebo群:クロロゲン酸0mg/kg、3人)も同条件にて、採血した。

(2) 試験方法

40 血中のクロロゲン酸、カフェ酸及びフェルラ酸の濃度を液体クロマトグラフ法により、測定した。

【0044】

【表3】

	プラセボ群	クロロゲン酸群
カフェ酸	0.009	0.0954
フェルラ酸	0	0.1044
クロロゲン酸	0	0

【0045】表3に結果を示す。クロロゲン酸は血液中

50 では、観測されず、カフェ酸、フェルラ酸が認められ

11

れた。また、時間変化から、カフェ酸からフェルラ酸への生体での変換が起こっていた。

【0046】実施例5 軟カプセル剤

ゼラチン	70.0 (重量%)
グリセリン	22.9
バラオキシ安息香酸メチル	0.15
バラオキシ安息香酸プロビル	0.51
水	6.44

*

脱脂粉乳	3.5 (重量%)
ミルクカゼイン酵素分解物	3.5
フラクトース	9.0
エイコシルフェラル酸エステル	0.1
3-フェルロイル-4-カフェオイルアラビノース	10.0
クエン酸	0.1
アスコルビン酸	0.1
香料	0.1
水	73.6

上記組成の飲料の保存安定性は高く、また、風味も良好であった。

菜種油	1.5 (g)
コーンスターチ	1.5
小麦粉	42.6
バター	5
フラクトース	1.4
カフェイルグリシン	2
フェルリルクエン酸	0.4
食塩	0.5
重曹	0.5
水	5

上記組成から成るクッキーを焼成した。

【0049】

【発明の効果】本発明の高血圧症予防・治療剤を服用することにより、血中にフェルラ酸が長期に渡って存在し、持続的に血圧の上昇が抑制されるとともに、高血圧★

*上記組成からなる軟カプセル剤皮（オバール型、重さ150mg）の中に大豆油400mgとジカフェイル酒石酸50mgとカフェ酸エイコサノール50mgを定法により充填し、軟カプセル剤を製造した。良好な血圧降下作用を示した。

【0047】実施例6

次に飲料としての利用例を示す。

【0048】実施例7

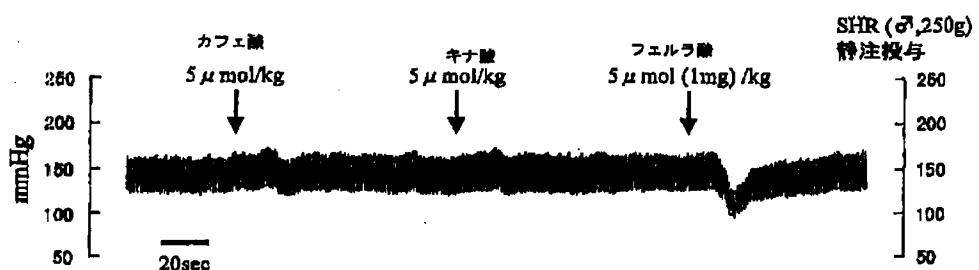
※ 次に小麦粉製品への利用例を示す。

30★症が改善され、フェルラ酸の特有の苦味等の呈味も改善され飲食品として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、血圧降下成分の同定を示す図である。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 時光 一郎
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 DB20 DB41
MA01 MA04 NA14 ZA42